Chapitre 2 : Première semaine du développement de l'oeuf

2014

Table des matières

Préambule

Introduction

Pendant la première semaine du développement, l'oeuf ou zygote, résultant de la fécondation, est l'objet de deux ordres de modifications :

- d'une part une migration du 1/3 externe de la trompe utérine jusqu'à la cavité utérine facilitée par les modifications de l'organisme maternel.
- d'autre part , l'oeuf , pendant cette migration, commence sa segmentation.

1. LES MODIFICATIONS DE L'ORGANISME MATERNEL

Les modifications de l'organisme maternel sont celles qui interviennent au cours de chaque cycle menstruel pendant la période post ovulatoire (même en l'absence de fécondation), elles sont liées aux sécrétions hormonales habituelles à cette phase du cycle :

- La sécrétion des oestrogènes, à un taux élevé
- La sécrétion de progestérone, en cours d'augmentation

Figure 1 : Les modifications de l'organisme maternel

1.1. Les modifications de la trompe

Les modifications de la trompefacilitent la migration de l'oeuf :

- Diminution de hauteur de l'épithélium
- Activation des mouvements ciliaires
- Contraction des muscles lisses
- Accentuation de la vascularisation

1.2. Les modifications de l'endomètre

Les modifications de l'endomètre sont celles de la 2ème phase du cycle :

- Augmentation d'épaisseur de la muqueuse
- Sécrétion glandulaire riche en glycogène et en mucus
- Dilatation et spiralisation des vaisseaux

Ces modifications intervenant au cours de chaque cycle menstruel (avec ou sans fécondation), il n'y a aucun signe clinique ou biologique permettant de faire le diagnostic de grossesse à ce stade du développement de l'oeuf.

2. AU NIVEAU DE L'ŒUF

Au niveau de l'oeuf, les premières segmentations ont lieu en même temps que se fait la migration.

2.1. La segmentation est une suite de divisions cellulaires

2.1.1. Les deux premières cellules ou blastomères

Les deux premières cellules ou **blastomères** sont apparues à la fin de la fécondation environ 24 heures après la fusion des pronucléus. Puis chacune va elle–même donner des cellules filles avec un certain asynchronisme.

Figure 2 : Les deux premières cellules

2.1.2. Les divisions successives

Les divisions successives conduiront à la formation d'un oeuf de **8**, **16**, **32** puis **64** cellules dont la taille diminue de plus en plus.

Figure 3 : Les divisions successives

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

Au stade 64 cellules, l'oeuf prend la forme d'une petite sphère : les cellules situées au centre gardent une forme sphérique tandis que celles situées en périphérie s 'aplatissent, constituant la paroi de la sphère . Le diamètre total de la sphère est de l'ordre de 200 µm avec un volume peu différent de celui de l'ovocyte (la zone pellucide étant toujours présente). C'est le **stade morula**.

Figure 4 : Le stade morula

Ces premières divisions de segmentation interviennent à des moments précis :

- stade 4 blastomères au 2ème jour du développement embryonnaire (16ème jour du cycle menstruel)
- stade 8 blastomères au 3ème jour du développement embryonnaire (17ème jour du cycle menstruel)
- stade morula , 64 blastomères au 4ème jour du développement embryonnaire (18ème jour du cycle menstruel)

2.1.3. Du 4ème au 5ème jour du développement

Du 4ème au 5ème jour du développement, les cellules périphériques forment une couche continue, **le trophoblaste**, tandis que les cellules centrales constituent le **bouton embryonnaire**. Le passage de liquide venant de l'extérieur va entraîner une séparation des deux ensembles cellulaires et la formation d'une cavité. C'est à ce stade que la zone pellucide se déchire.

Figure 5 : Du 4ème au 5ème jour du développement

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2.1.4. Au 6ème jour du développement

Au 6ème jour du développement, l'oeuf, qui s'est débarrassé de la zone pellucide, devient le **blastocyste** limité par une couche cellulaire périphérique, le **trophoblaste**. A un pôle de la sphère, appelé pôle embryonnaire, les cellules constituant le **bouton embryonnaire** *forme une masse cellulaire* restant en contact avec le trophoblaste. A l'autre pôle les deux ensembles cellulaires sont séparés par une cavité appelée le **blastocèle**.

Figure 6 : Le blastocyste

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2.2. La migration de l'oeuf

La migration de l'oeuf dans la trompe intervient de façon progressive du fait des contractions des cellules musculaires lisses de la paroi tubaire. Elle est facilitée par la sécrétion des cellules de la muqueuse et par les mouvements des cils en surface.

Ainsi :

- **la fécondation et le stade 2 blastomères** (2ème jour) s'observent au niveau du tiers externe de la trompe, (ampoule)
- **les stades 4 et 8 blastomères** (3ème jour) au niveau de l'isthme
- **le stade morula** (4ème jour) au niveau du segment interstitiel, c'est-à-dire dans la zone où la trompe traverse la paroi utérine.

Au 5ème-6ème jour, le **blastocyste** est libre dans la cavité utérine.

Au 7ème jour **il s'accole** à l'endomètre par son pôle embryonnaire.

Figure 7 : La migration de l'oeuf

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

3. ANOMALIES DE LA PREMIERE SEMAINE DU DÉVELOPPEMENT

Certaines sont la conséquence d'altérations du patrimoine génétique survenant pendant la maturation des gamètes ou la fécondation, les autres sont liées à une perturbation des phénomènes intervenant pendant la 1ère semaine.

Figure 8 : Les anomalies de la 1ère semaine du développement

3.1. Altérations du patrimoine génétique

Mort de l'oeuf fécondé
50 % des neufs fécondés meurent avant la fin de la première semaine de développement. Cet accident est le plus souvent un bienfait de la nature car il s'agit d'oeufs défectueux ou porteurs d'une anomalie chromosomique.

Anomalies chromosomiques
D'autres anomalies chromosomiquesn'empêchent pas la survie de l'oeuf au delà de la 1ère semaine :ou sont liées à un accident chromosomique survenant pendant les premières divisions de la segmentation. (**cf ci-dessous "Pour en savoir plus : Cytogénétique"**)

Mutations génétiques
Des mutations génétiquespeuvent aussi intervenir avant ou au cours de la première semaine. Elles peuvent entraîner la mort de l'œuf ou être à l'origine de malformations ou de troubles métaboliques.

Pour en savoir plus

LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ET LE DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

La conséquence la plus fréquente des anomalies chromosomiques est l'arrêt du développement et

la mort de l'œuf qui survient dans plus de 50 % des cas pendant les premières semaines du développement ou le premier trimestre de la grossesse. Néanmoins certaines de ces anomalies chromosomiques sont compatibles avec la survie de l'embryon, et du fœtus et peuvent être à l'origine de malformations et de retard du développement psychomoteur. Ces anomalies portent sur le nombre ou plus rarement sur la structure des chromosomes.

Les anomalies de nombre ont pour origine des erreurs de la mécanique chromosomique survenant au cours de l'une des étapes de la gamétogénèse, de la fécondation ou des premières divisions de la segmentation alors que les parents ont des chromosomes normaux :

- Pendant la gamétogénèse, le mécanisme le plus fréquent est la ségrégation anormale d'un chromosome au cours des divisions de la méiose qui aboutit à la production de deux gamètes porteurs l'un d'un chromosome en plus (24), l'autre d'un chromosome en moins (22). La fusion de ces gamètes avec un gamète normal lors de la fécondation conduira à un œuf à 47 chromosomes (trisomique) ou à 45 chromosomes (monosomique). Ce mécanisme de non-disjonction est le plus souvent d'origine maternelle. Les trisomies les plus fréquemment retrouvées à la naisssance portent sur les chromosomes 21, 18 et 13 pour les autosomes et sur les chromosomes sexuels X et Y. Les monosomies autosomiques sont rarement observées à la naissance, la monosomie X est à l'origine du Syndrome de Turner.

- Pendant la fécondation, le mécanisme le plus fréquent est la pénétration de l'ovocyte par deux spermatozoïdes (dispermie) à l'origine d'une triploïdie (œuf à 69 chromosomes)

- Au cours des premières divisions de la segmentation, une erreur de ségrégation d'un chromosome aboutit à des populations cellulaires aux contenus chromosomiques différents (mosaïques), ce sont le plus souvent les chromosomes sexuels qui sont impliqués.

Les anomalies de structure sont plus rares, elles résultent de cassures chromosomiques portant sur un ou plusieurs chromosomes suivies de remaniements de la chromatine. Elles peuvent être équilibrées (pas de perte d'ADN) et sont alors sans conséquence pour le porteur ou déséquilibrées (avec perte ou gain d'ADN) et se traduisent par des anomalies du phénotype.

Les anomalies équilibrées sont le plus souvent transmises par l'un des parents, les anomalies déséquilibrées peuvent avoir pour origine une anomalie équilibrée chez l'un des parents ou survenir « de novo », secondaires à une erreur de la mécanique chromosomique au cours de la gamétogénèse. (**Pour en savoir plus :** Lien sur le site Cytogénétique)

3.2. Anomalies de la segmentation

Parfois, chacun des deux premiers blastomères évolue pour son propre compte ou encore le bouton embryonnaire se scinde en deux parties. Ces anomalies conduisent à la formation de jumeaux. (cf. chapitre 7 : Les jumeaux).

3.3. Anomalies de la migration

Lorsque l'oeuf, au stade de blastocyste, s'arrête en un point quelconque de son trajet, il peut dégénérer ou continuer son évolution et s'implanter (pendant la 2ème semaine de développement) là où la migration s'est arrêtée déterminant une grossesse extra-utérine (le plus souvent au niveau de **l'ampoule tubaire**, parfois dans **le segment interstitiel**) . L'anomalie de la migration peut avoir pour conséquence plus rarement d'autres grossesses ectopiques :

- **ovariennes** ou **abdominales**
- **utérines mais à distance** de la **zone normale d'implantation** (cf. chapitre 7)

Figure 9 : Les anomalies de la migration

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

3.4. Rôle des agents extérieurs

De nombreux facteurs exogènes peuvent perturber le déroulement de la première semaine du développement. Ainsi, les radiations ionisantes, les virus, certains médicaments peuvent entraîner des anomalies chromosomiques, des malformations ou même la mort de l'oeuf (**cf ci-dessous "Pour en savoir plus : Tératologie" § 2**).

Pour en savoir plus

MALFORMATIONS ET FACTEURS TERATOGENES

On appelle malformations les anomalies morphologiques des organes résultant d'une perturbation pendant les processus morphogénétiques du développement. Elles interviennent entre la 3ème semaine et le 3ème mois de la gestation, leur description entre dans le cadre de la tératologie morphologique et sera envisagée avec le développement normal des différents appareils.

Les facteurs favorisants ou déclenchants sont appelés agents ou facteurs tératogènes *(cf. glossaire)* .

Deux ordres de phénomènes distincts peuvent être à l'origine de malformations :

- des **facteurs génétiques** (anomalies chromosomiques ou mutations géniques)

- des **facteurs exogènes** (perturbations de l'environnement)

1- FACTEURS GENETIQUES (CONSTITUTIONNELS)

1.1. Les anomalies chromosomiques :
Elles peuvent être à l'origine de malformations des membres, de la face, de l'appareil cardio-vasculaire, du système nerveux central….L'anomalie morphologique ou l'association de certains aspects malformatifs permet parfois d'évoquer un diagnostic (à confirmer par l 'étude du caryotype) au cours de la surveillance échographique de la grossesse.

Exemples :
-- faciès de la trisomie 21
-- position des doigts de la trisomie 18
-- pterigyum colli du syndrome de Turner (45,X)

Des arguments expérimentaux permettent d'attribuer l'étiologie de ces malformations à des défauts d'expression de certains gènes.

1.2. Les anomalies génétiques :

1.2.1 gènes Hox :

Dans de nombreuses espèces la spécificité régionale du développement est contrôlée par les gènes homéotiques.

Chez les vertébrés, des gènes de ce groupe, les gènes Hox, ont été identifiés sur certains chromosomes. Leur rôle de facteur de transcription a été démontré, par exemple, dans le modelage du squelette axial et le développement des membres chez la souris et leur mode d'expression paraît dans l'espèce humaine caractéristique de chaque rhombomère au niveau du tronc cérébral. Ces gènes Hox agissent comme des déclencheurs du développement et réagissent directement avec l'ADN pour amorcer une cascade d'expression de gènes qui aboutit aux changements développementaux.L'expression des gènes Hox est elle-même contrôlée par l'acide rétinoïque qui agirait comme un activateur. Par contre, un surdosage pourrait provoquer des malformations en particulier cranio-faciales (du même type que celles provoquées par certains agents tératogènes).

Souvent les mêmes gènes sont impliqués :

- dans le développement du système nerveux central, ce qui explique la survenue d'un retard mental associé à ces dysmorphologies.

- dans le développement des dérivés de l'intestin primitif et entraîner des malformations dont le diagnostic est parfois possible au cours de la surveillance de la grossesse (Diagnostic prénatal)

Par ailleurs certains séquences de gènes Hox, identifiés dans d'autres espèces, ont pu être localisées sur les chromosomes humains (2, 7, 12, 17) par des techniques d'hybridation in situ.

1.2.2 Autres gènes impliqués :

Ces dernières années certains tableaux malformatifs majeurs ont pu être associés à une anomalie génétique. Par exemple, une mutation dite SHH (Sonic Hedghog Mutation), située sur le chromosome 7 en 7q36, a été identifiée au cours de l'holoprosencéphalie (absence de développement du cerveau antérieur) mais certains porteurs de la mutation ont un phénotype normal. D'autres tableaux de malformations mineures (encore appelés dysmorphologies ou syndromes dysmorphiques) ont pu être associés à des perturbations dont les gènes ont été identifiés et localisés sur certains chromosomes humains (chromosome X ou autosomes 7, 11, 16..).

Les mécanismes génétiques sont variables (mutations de facteurs régulateurs de la transcription, anomalies du contrôle de l'expression..).

La reconnaissance de ces syndromes laisse espérer une meilleure compréhension des mécanismes du développement et un meilleur Conseil génétique des familles atteintes.

2. FACTEURS EXOGENES (ayant une action tératogène) : Quelque soit leur nature (très variée), les perturbations morphogénétiques qu 'ils provoquent dépendent de **plusieurs critères** :

- **la sensibilité de l'embryon ou du fœtus**

- **le stade de développement : un organe sera plus volontiers atteint et les malformations plus graves si la période de l'agression coïncide avec le début de l'organogénèse**

- **le caractère plus ou moins spécifique de certains agents tératogènes pour un tissu cible particulier**

- **la durée et l'intensité de l'agression**

2.1. Les radiations ionisantes

Aux doses habituelles des examens médicaux, elles ne présentent pas de risque tératogène. Néanmoins la prudence est conseillée en cas de répétition et vis à vis des personnels exposés. En médecine du travail les limites admises sont, comme cela se doit, très inférieures aux expositions qui pourraient présenter un risque. En cas d'accident, concernant certaines radiations, l'estimation du risque prend en compte l'effet-dose et la pénétration.

2.2. Les médicaments et toxiques :

L'action tératogène de nombreuses médicaments a pu être mise en évidence expérimentalement ou à la suite d'observations cliniques révélatrices. De nos jours des tests et des études chez l'animal de laboratoire sont obligatoires avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) mais il faut rester prudent car la notion de tératogénicité potentielle n'exclut pas cette autorisation dans certaines indications.

Les classifications des risques tératogènes sont différentes selon les sources et sont difficilement superposables

FDA (Food and Drug Administration)**: clssification en 5 catégories** :

- A Pas de risque accru dans l’espèce humaine (selon des études valables)

- B Pas de risque apparent chez l’animal mais pas d’étude adéquate dans l’espèce humaine ou Risque détecté chez l’animal mais non retrouvé dans l’espèce humaine

- C Risque détecté chez l’animal mais pas d’étude adéquate dans l’espèce humaine ou Aucune étude disponible

- D Toutes les études montrent un risque élevé pour le fœtus humain mais les potentialités thérapeutiques importantes du produit conduisent à étudier la balance bénéfice/risque

- X Risques très élevés de malformations, **Contre-indication formelle chez la femme enceinte.**

Base TERIS : Risque tératogène classé en **5 Catégories :**

- **Indéterminé**
- **Improbable**
- **Faible**
- **Modéré**
- **Elevé**

En France, l’ANAES n’a pas défini de critères mais communique des informations spécifiques sur les médicaments aux risques connus.

En pratique:
-Antitumoraux : utilisés dans le traitement des cancers : à doses thérapeutiques , les études dans l’espèce humaine ne sont pas concluantes, il est habituel de veiller à la protection des personnels exposés.

-Thalidomide : malformations des membres (historique : 6000 femmes atteintes, 4000 survivants) réhabilitation du médicament pour le traitement de certaines affections : lèpre, érythème noueux, myélome… et au cours du SIDA. La contre-indication est formelle entre 4 et 8 SA.

-Analogues de la vitamine A : risque en cas d’hypervitaminose si dose >15000 UI / jour (équilibre avec 8000 UI) : l’hypervitaminose provoque une libération d’acide rétinoïque et une expression excessive du gène Hox. Danger de certains produits cosmétiques à base d’Isotrétinoïne (ROACCUTANE®, ISOTREX®) Anomalies du tube neural dans 25 % des cas : contraception associée obligatoire, test sérologique de grossesse négatif à la première prise du médicament, maintien de la contraception un mois après l’arrêt du médicament.

-Lithium : Toxicité > tératogénicité. Malformations cardio-vasculaires possibles (2 à 5 % des cas) : le lithium interviendrait dans deux mécanismes impliqués au cours du cloisonnement cardiaque: la migration des cellules crestales et l’apoptose (risque au cours du 2ème mois) .

-Alcool : Malformations possibles par défaut de développement du massif médian de la face :
--au maximum : holoprosencéphalie
-- au minimum : trigonocéphalie, hypotélorisme (raccourcissement de l’espace inter orbitaire)

Risque tératogène au cours du 1er mois à distinguer des effets secondaires liés à la toxicité pendant toute la grossesse.

-Anticonvulsivants : potentialité neurotoxique ; rôle protecteur de l’acide folique et éviter les pluri thérapies.

-Opiacés : Tératogénicité faible mais Toxicité+++ : RCIU, Prématurité, Dépendance fœtale (études sur femmes cocaïnomanes)

-Antibiotiques : Tératogénicité non prouvée dans l’espèce humaine mais toxicité possible (Streptomycine, Tétracycline)

-Corticoïdes et Anti-inflammatoires : effet tératogène non démontré dans l'espèce humaine, ce qui n'exclut pas la toxicité (rénale surtout)

2.3. Les agents infectieux :

La plupart des parasites et des bactéries sont arrêtés au niveau du placenta (sauf en cas de lésions), par contre les virus traversent facilement la barrière foeto-maternelle

Le virus de la rubéole est le plus redoutable. Chez les femmes non vaccinées (vaccination obligatoire en France), des malformations apparaissent dans 20% des cas : cataracte et autres anomalies oculaires (8ème SA), surdité (9ème SA), malformations cardio-vasculaires et du SNC (5ème à 10ème SA).

Le cytomégalovirus, plus rarement en cause, peut provoquer une atteinte en 2ème trimestre : Microcéphalie, hydrocéphalie, hépato-splénomégalie, retards mental et psychomoteur mais l'atteinte est asymptomatique dans 90% des cas.

Les autres virus ont un risque moins évident.

Le toxoplasme est un protozoaire capable de traverser le placenta : il peut provoquer des anomalies secondaires de l'œil et du système nerveux central mais il ne s'agit pas exactement d'une perturbation des processus de l'organogénèse. Néanmoins la gravité du risque justifie pleinement la surveillance systématique de l'immunité des femmes enceintes (obligatoire en France).

Annexes

Glossaire

- **agents ou facteurs tératogènes** : Facteurs exogènes pouvant provoquer des malformations par perturbation des mécanismes normaux de la morphogenèse.